



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61L 27/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/05911 (43) Date de publication internationale: 20 février 1997 (20.02.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01196 (22) Date de dépôt international: 29 juillet 1996 (29.07.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/09582 7 août 1995 (07.08.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DACULSI, Guy [FR/FR]; La Favric-du-Baron, F-44360 Vigneux-de-Bretagne (FR). WEISS, Pierre [FR/FR]; 4, rue Etienne-Etienne, F-44000 Nantes (FR). DUPRAZ, Anne [FR/FR]; Appartement 16, 20, rue Duguesclin, F-35600 Redon (FR). LAPKOWSKI, Mieczyslam [PL/PL]; ul. Zoalzińska 3, PL-41-804 Zabrze (PL). (74) Mandataire: MONCHENY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NO, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: BIOMATERIAL COMPOSITION AND METHOD FOR PREPARING SAME (54) Titre: COMPOSITION POUR BIO-MATERIAU, PROCEDE DE PREPARATION (57) Abstract <p>A biomaterial composition for the resorption/substitution of organic supporting tissues, including 20-75 wt.% of an inorganic phase consisting of particles that include either hydroxyapatite (A) optionally mixed with tricalcium phosphate β (B), or calcium-titanium-phosphate $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$ (C), and 80-25 wt.% of a liquid phase including an aqueous solution of a water-soluble biocompatible polymer that is cross-linkable by means of the pH of the medium. Said composition is sterilisable, injectable and curable in biological media to form a biomaterial for replacing supporting tissues.</p> (57) Abrégé <p>L'invention a pour objet une composition pour bio-matériau de résorption/substitution de tissus organiques de soutien, comprenant 20 à 75 % en poids d'une phase minérale constituée par des particules comprenant soit de l'hydroxyapatite (A), éventuellement en mélange avec du phosphate tricalcique β (B), soit du calcium-titane-phosphate $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$ (C), et 80 à 25 % en poids d'une phase liquide comprenant une solution aqueuse d'un polymère biocompatible, hydrosoluble, autoréticulable sous l'effet du pH du milieu. Cette composition est stérilisable et injectable. Elle durcit dans les milieux biologiques pour former un bio-matériau de comblement de tissu de soutien.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITION POUR BIO-MATERIAU, PROCEDE DE PREPARATION

L'invention concerne une composition injectable pour un bio-matériau de comblement de tissus organiques de soutien, destiné à générer une fonction de résorption/substitution.

5 De l'état de la technique sont connus des substituts osseux à base de particules de phosphate de calcium et d'une colle biologique.

Ainsi, G. DACULSI et al. ont décrit dans Ann. Oto. Rhino. Laryngol. 101:1992, l'efficacité d'une
10 composition microporeuse biphasique de phosphate de calcium pour l'oblitération de la cavité mastoïdienne.

Les mêmes auteurs ont également rapporté l'efficacité d'une composition macroporeuse de phosphate de calcium biphasique pour la réparation chirurgicale
15 d'os longs (Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 24, 379-396) et dans les arthrodèses vertébrales (Clinical Orthopadics and Related Research, 248, 1989, 169-175).

En odontologie, l'utilité des phosphates de calcium a été montrée dans plusieurs articles : A. Jean
20 et col dans Cells and materials 1993;3:193-200. "Pulpal response to calcium phosphate materials. In vivo study of Calcium Phosphate materials in Endodontics" ; B. Aliot-Licht et col dans Arch. Oral Biol. 1994;39:481-489
25 "Comparative effect of calcium hydroxide and hydroxyapatite on the cellular activity of human pulpal fibroblasts. An in vivo approach."

D'autre part, JP 3 011 006 décrit un ciment pour tissus durs comprenant une phase minérale constituée
30 d'au moins 60% de phosphate tri-calcique alpha et de l'hydroxyapatite et/ou un mono-phosphate de calcium ; et une phase liquide comprenant de la carboxyméthylcellulose.

Une telle composition présente cependant l'inconvénient, en raison de la solubilité trop grande du phosphate tri-calciq α , de ne pas être suffisamment stable pour permettre un processus de résorption/substitution du tissu dur. En outre, une telle composition est susceptible de générer des processus inflammatoires néfastes. En outre, ce mélange constitue un ionomère de calcium impropre à l'injection après quelques minutes par durcissement du mélange dès sa constitution. Cette association présente une double instabilité, une contraction volumétrique avec relarguage d'eau après plusieurs jours, et surtout une chute de la viscosité après stérilisation à l'autoclave du mélange. Elle ne permet pas la réalisation d'un matériau "prêt à l'emploi", stérile, injectable.

La présente invention s'est fixé pour but de fournir une composition de bio-matériau chargée en phase minérale, réhabitable, injectable, et durcissant in situ dans le lieu d'implantation.

En particulier, cette composition doit présenter les propriétés suivantes :

- Elle doit être stérilisable.
- Elle ne doit pas être toxique in vivo.
- Elle doit posséder une forte charge minérale induisant un front de minéralisation et/ou une cicatrisation tissulaire.

- Elle doit comprendre un agent de dispersion ayant un rôle de vecteur qui transporte la charge minérale dans le site opératoire, puis qui la maintient dans ce site jusqu'à la cicatrisation tissulaire en jouant un rôle de matrice pour matériau composite.

- Elle doit pouvoir être introduite dans un milieu biologique, notamment par injection via une seringue ou un appareil de type "lentulo" utilisé en chirurgie dentaire (composition dite lentulable), à

l'état fluide ou pâteux, avant de durcir au contact avec les fluides biologiques tamponnés.

- Elle doit être stable pour être stockable relativement longtemps avant l'emploi.

5 - Elle doit être facile d'emploi.

Ce but a été atteint par la présente invention, dont l'objet est une composition pour bio-matériau de résorption/substitution de tissus organiques de soutien, comprenant :

10 - 20 à 75 % en poids d'une phase minérale constituée par des particules comprenant soit de l'hydroxyapatite (A), éventuellement en mélange avec du phosphate tricalcique β (B), soit du calcium-titane-phosphate $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$ (C), et

15 - 80 à 25% en poids d'une phase liquide comprenant une solution aqueuse d'un polymère biocompatible, hydrosoluble, autoréticulable sous l'effet du pH du milieu.

20 La phase minérale à base de particules de phosphate(s) de calcium fournit la charge minérale nécessaire au front de minéralisation.

Le calcium-titane-phosphate (CTP) de formule $Ca(Ti)_4(PO_4)_6$ est de préférence du type Calci-Métallophosphate "Nasicon-like".

25 Les particules minérales comprennent avantageusement un mélange d'hydroxyapatite (A) et de phosphate tricalcique β (B), ces mélanges étant communément désignés par le sigle BCP (Biphasic Calcium Phosphate). Le mélange comprend de préférence les composés A et B
30 dans un rapport pondéral A/B compris entre 80/20 et 30/70, en particulier d'environ 60/40.

Ce dernier type de charge consiste en un fritté haute température, broyé et calibré en poudre ou en granulés dont les particules ont un diamètre de 80 μm
35 à 200 μm lors de l'élaboration de la composition.

D'autres types de synthèse des charges ou d'autres granulométries peuvent toutefois être choisies en fonction des tissus et des indications. Le choix du diamètre particulaire peut être guidé en particulier par la cinétique de résorption et la rhéologie souhaitées. Des particules de diamètre inférieur à 80 μm ont en général une cinétique de résorption assez rapide. Elles trouvent leur application notamment en chirurgie orthopédique. Pour des applications endodontiques en chirurgie dentaire, les particules de diamètre supérieur à 200 μm sont à éviter car elles posent des problèmes à l'injection dus à la rhéologie de la composition.

D'autres charges minérales peuvent également être utilisées telles que les céramiques "Nasicon-like" CZP, les céramiques phosphocalciques ou les bioverres. :

La phase liquide tient lieu d'une part d'agent de dispersion pour la charge minérale particulaire, apte à se mélanger intimement avec cette dernière, la composition finale pouvant se présenter sous une forme liquide ou plus ou moins pâteuse. Elle est d'autre part destinée à former une matrice de matériau composite incorporant la charge minérale.

A cet effet, la phase liquide comprend un polymère autoréticulable en solution aqueuse.

Compte tenu de l'application à un bio-matériau, le polymère doit être biocompatible, c'est-à-dire qu'il ne doit pas être toxique et ne doit pas provoquer de réaction de rejet lors de son implantation dans l'organisme. Par ailleurs, sa réticulation ne doit pas libérer de sous-produit toxique.

En outre, le polymère doit être stable à l'état non-réticulé dans un milieu donné et autoréticulable par simple mise en contact avec le milieu biologique dans lequel il est implanté. Les polymères qui remplissent le mieux ce critère sont ceux qui sont

réticulables sous l'effet du pH des fluides biologiques tamponnés. De préférence, ces polymères sont solubles à l'état non-réticulé dans une phase aqueuse relativement basique et se réticulent sous l'effet d'une baisse de pH.

5 Il est particulièrement avantageux que le polymère réticule de façon covalente dans le milieu d'implantation pour produire un bio-matériau réticulé résistant.

10 Ainsi, on préfère les polymères qui sont susceptibles de subir, au pH du milieu, une réaction chimique conduisant à la formation de liaisons covalentes intermoléculaires et éventuellement intramoléculaires.

De tels polymères peuvent être choisis avantageusement parmi les polymères comportant des groupes latéraux contenant des fonctions réactives à base de silicium, tels que des groupes silanolates de métal alcalin ou d'ammonium, ou bien des groupes organosiliciés hydrolysables dans le milieu biologique pour former des silanolates sans libérer de produit toxique comme sous-

15

20 produit d'hydrolyse.

Un groupe latéral silanolate approprié peut être par exemple un groupe de formule

$$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{Si}-(\text{ONa})_3.$$

Pour fournir un taux de réticulation convenable pour l'application à un bio-matériau durcissant, il est souhaitable que les groupes latéraux porteurs de silicium, de type silanolate ou précurseur de silanolate, représentent de 1 à 5 % du poids sec total dudit polymère.

25

30 Le polymère de base auquel sont liés les groupes latéraux peut être de nature diverse à condition d'être biocompatible.

On peut le choisir avantageusement parmi la cellulose et les polymères dérivés de cellulose, dont la biocompatibilité est bien connue et appliquée en galéni-

35

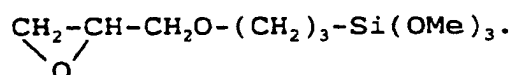
que aux matrices retard pour médicament. On peut citer notamment les éthers de cellulose non-ioniques, par exemple l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxyéthylméthylcellulose, ou l'hydroxypropylméthylcellulose.

5 Ainsi, un polymère autoréticulable par liaisons covalentes et dérivé de cellulose peut être obtenu par éthérification de cellulose ou d'un dérivé de celle-ci par réaction avec un composé de formule (1)



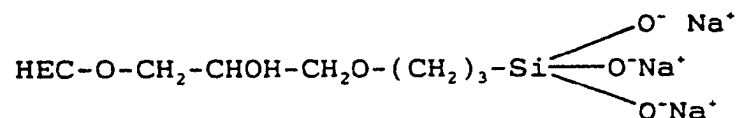
10 où X représente un atome d'halogène ou un groupe hydrocarboné à fonction époxy, notamment en C_{2-20} , et Z est choisi parmi un atome d'hydrogène, un métal alcalin et un groupe alkyle, notamment en C_{1-5} .

15 Le composé de formule (1) peut être par exemple le (3-glycidoxypropyl)triméthoxysilane



20 La synthèse de polymères dérivés d'hydroxyéthylcellulose (HEC) et de (3-glycidoxypropyl)triméthoxysilane est décrite par Arjun C. Sau et Thomas G. Majewicz dans Cellulose Ethers ; Self-cross-linking mixed ether silyl derivatives, ACS Symp. Ser. 1992, Vol 476, 265-72.

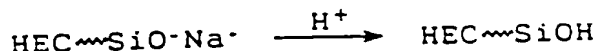
25 En milieu basique, le composé organosilicié se greffe sur l'HEC avec ouverture de l'époxyde et les groupes méthoxysilane sont hydrolysés pour conduire à un polymère répondant à la formule simplifiée :



30 Ce polymère est stable en solution aqueuse à un pH supérieur ou égal à environ 10,5. Une acidification de la solution provoque une augmentation progressive de la viscosité et la formation d'un hydrogel. Ce phénomène physique correspond à la réticulation du polymère par (i)

35 transformation des groupes silanolates en groupes sila-

nols :



puis, formation d'un réseau tridimensionnel par

5 (ii) condensation d'un silanol sur un autre silanol



et/ou

10 (iii) condensation d'un silanol sur un groupe hydroxy des cycles des éthers de cellulose ou des substituants



15 Cette réticulation de type covalent provoquée par une baisse du pH de la solution aqueuse du polymère est réversible et l'hydrogel se redissout lorsque l'on augmente le pH du milieu.

20 Un tel polymère peut se trouver à l'état dissous dans une composition selon l'invention contenant du BCP, grâce à la basicité de ces mélanges de phosphates de calcium. La composition peut également contenir une base de tout type pour assurer l'alcalinité nécessaire à la solubilisation du polymère.

25 Dans la composition selon l'invention, une réticulation auxiliaire de type ionique peut également intervenir au niveau des groupes silanolate pontés via les cations divalents Ca^{2+} .

30 La fonctionnalisation par des groupes silanolate autoréticulables peut s'appliquer à tout autre type de polymère hydrosoluble et biocompatible, présentant une réactivité adéquate. On peut citer d'autres polysaccharides notamment le guar, l'amidon et leurs dérivés éthérifiés.

35 La composition selon l'invention constitue, du fait de ses deux composants, un système présentant une forte charge minérale, auto-durcissant au contact des

milieux biologiques tamponnés, sans système adjuvant ou catalytique de pontage, la réticulation du polymère étant déclenchée par la modification du pH de la composition.

5 Le matériau réticulé obtenu sera plus ou moins dense en fonction de la teneur en polymère et de la quantité de fonctions réticulables dans ledit polymère.

10 La phase liquide est également déterminante eu égard aux propriétés rhéologiques et donc à la visco-élasticité de la composition finale non réticulée destinée à être implantée dans le milieu biologique.

15 A cet effet, la concentration en polymère autoréticulable est avantageusement comprise entre 1 et 5% en poids, de préférence d'environ 2% en poids par rapport au poids de la phase liquide.

20 En variante, la phase liquide de la composition peut comprendre en outre un polymère biocompatible non réticulable, ce qui permet de fixer indépendamment les propriétés rhéologiques de la composition avant injection et le degré de durcissement du matériau implanté dans le milieu. Tout polymère biocompatible hydrosoluble peut être utilisé à cet effet, notamment les polysaccharides ou dérivés tel que la cellulose et les éthers de cellulose. Les proportions relatives des polymères seront ajustées de façon classique en fonction
25 des propriétés désirées.

La composition selon l'invention est obtenue par mélange des constituants de la phase minérale et de la phase liquide.

30 Les granulés ou la poudre de phosphate tricalcique β et d'hydroxyapatite ou de CTP de la phase minérale peuvent être obtenus comme décrit par DACULSI et al. (Rev. Chir. Orthop., 1989, 75(2) : 65-71).

35 Un intérêt majeur de la composition selon l'invention est qu'elle est stérilisable, avant ou après

le mélange des deux phases.

L'invention a donc également pour objet une composition telle que décrite précédemment et stérile.

5 Une stérilisation classique à l'oxyde d'éthylène n'est pas possible pour un tel matériau "prêt à l'emploi". Il faut en effet stériliser sous leur forme sèche les composants du mélange ce qui impose une manipulation pour le chirurgien avant l'injection. Cette
10 manipulation est difficile et non reproductible.

Selon l'invention, la préparation d'une composition stérile est réalisée par dissolution du constituant polymère de la phase liquide dans de l'eau à une viscosité déterminée en fonction de la viscosité
15 finale souhaitée. La solution obtenue est ensuite mélangée avec la phase minérale et la composition résultante introduite dans des flacons de conditionnements scellés et stérilisés à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

20 La stérilisation par autoclave du mélange peut également, suivant les exigences, être effectuée à une température de 130°C pendant 30 minutes, si le potentiel de dissolution de la charge n'est pas trop important.

25 La viscosité initiale de la composition (concentration en polymère) doit être adaptée pour obtenir la viscosité désirée après stérilisation, c'est-à-dire la concentration en polymère telle que définie ci-dessus.

30 Si le potentiel de dissolution de la charge phosphocalcique ne permet pas la stérilisation du mélange à 121 ou 130°C pour cause de problèmes rhéologiques à cette température, la phase liquide aqueuse est stérilisée à l'autoclave séparément de la charge dans l'une des
35 conditions ci-dessus, puis le mélange des deux parties

stériles se fait en chambre blanche stérile.

L'invention concerne également un nécessaire pour la préparation d'une composition pour bio-matériau, comprenant, d'une part, une phase minérale stérile et, d'autre part, une phase liquide stérile, telles que
5 décrites précédemment, destinées à être mélangées extemporanément sous atmosphère stérile avant implantation.

La composition selon l'invention est stockable sous sa forme mélangée prête à l'emploi ou dissociée prête au mélange sans perte notable de qualité.
10

La composition selon l'invention peut être utilisée comme matériau de comblement osseux de tissus organiques de soutien de l'organisme, ce matériau étant
15 destiné à générer une fonction de résorption/substitution. Elle peut notamment être utilisée comme matériau de comblement associé à des implants ou des prothèses articulaires, ou pour toute application et indication chirurgicale nécessitant une certaine "tenue" ou des
20 propriétés mécaniques.

L'invention a donc également pour objet un procédé du traitement du corps humain ou animal, comprenant l'administration par injection d'une composition selon l'invention en un site normalement occupé par un
25 tissu organique de soutien, pour générer une fonction de résorption/substitution de ce tissu.

Un exemple d'application est la chirurgie dentaire. L'injection peut être réalisée à l'aide d'un système comportant une seringue stérilisable et des
30 embouts munis de pistons à usage unique, par exemple le système commercialisé par HAWE NEOS DENTAL, comprenant une seringue stérilisée à l'autoclave (Réf. N° 440, Seringue Hawe-Centrix C-R[®], Mark III) et des embouts (Réf. N° 445).

35 Un autre exemple d'application de la composi-

tion est la chirurgie orthopédique, où elle peut être injectée notamment pour traiter les problèmes d'instabilité du rachis lombaire, ou en tant que matériau de comblement (agent de scellement) associé à une prothèse articulaire, par exemple une prothèse de hanche. La composition peut être injectée par voie percutanée.

On donnera ci-après un exemple de composition selon l'invention, dont les propriétés sont illustrées en particulier sur la figure unique qui présente la courbe de durcissement de la composition en fonction du temps dans un milieu tamponné à pH 7 à 25°C.

EXEMPLE DE COMPOSITION

Un polymère autoréticulable est préparé à partir d'un éther non-ionique de cellulose de la façon suivante :

Dans un réacteur sous agitation magnétique, équipé d'un réfrigérant, on installe une atmosphère neutre d'azote et on introduit 1 l de propanol, 20 g d'hydroxyéthylcellulose de haut poids moléculaire (qui est insoluble dans le propanol), et 1 g de soude. Après une heure d'agitation, on ajoute à la suspension de polymère cellulosique 0,4 g de 3-glycidoxypropyltriméthoxysilane (soit 2 % en poids par rapport au poids de polymère).

Le mélange est chauffé 1 h jusqu'à 80°C, puis 2h au reflux à environ 110°C.

L'agitation est maintenue une nuit sans chauffer, puis le polymère est filtré puis lavé au propanol, à l'acide acétique, de nouveau au propanol et enfin à l'acétone.

Le polymère silanisé est solubilisé dans une solution aqueuse de soude décimolaire (pH=13) pendant 3 jours, à raison de 2 % en poids de polymère sec dans le

solvant aqueux.

30 g de cette phase liquide sont mélangés avec 20 g d'un mélange de 40 % de phosphate tricalcique β et de 60 % d'hydroxyapatite.

5 Ce mélange est déposé dans du papier filtre, ayant la forme d'un tube fermé à une extrémité, habituellement utilisé pour un extracteur.

10 Le filtre rempli du mélange est mis en place dans une cuve contenant une solution tampon de NaCl 9 %, de pH=7 à une température de 25°C, modélisant un milieu biologique. Le filtre permet la diffusion ionique entre le mélange et la solution tampon.

15 Le durcissement de la composition dû à la chute de pH est suivi par la mesure de l'évolution de la viscosité du mélange au cours du temps, au moyen d'un viscosimètre Brookfield, muni d'une aiguille n° 29 pour petits échantillons, avec une vitesse de cisaillement lente de 1 tour par minute pour éviter la rupture du gel en formation.

20 La courbe de la figure unique présente l'évolution du moment de torsion du ressort du viscosimètre (mesurant l'évolution de la contrainte de cisaillement) en fonction du temps.

25 Elle montre que le mélange durcit spontanément à pH 7 de façon progressive. La viscosité initiale étant de 141 Pa.s, elle atteint 1 000 Pa.s au bout de 41 heures, alors que le pH de la solution tampon n'a pas évolué.

30 La composition préparée dans cet exemple est stérilisable à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

ESSAI DE TOXICITE

35 Andriano K.P. et col dans un article du Journal of Applied Biomaterials Vol. 3, 197-206 (1992) a montré la non cytotoxicité des silanes par contact di-

rect de fibres minérales silanisées avec des cellules de fibroblastes de souris L929.

On vérifie également que l'hydroxyéthylcellulose modifiée par l'époxysilane n'est pas cytotoxique.

- 5 En utilisant des cellules L 929, le dépôt direct des cellules sur le polymère silanisé et séché en film montre 97 à 99 % de cellules vivantes après 24 heures de contact direct.

- 10 Dans un essai indirect (transwell) où les cellules sont déposées sur une couche de gel, et le polymère est placé sur l'autre face de la couche gélifiée, on retrouve aussi 97 à 98 % de cellules vivantes après 24 heures, ce qui montre que les produits de diffusion à travers le gel ne sont pas toxiques.

- 15 Le polymère silanisé n'est pas cytotoxique: suivant la norme Afnor NF S 90 702.

REVENDICATIONS

1. Composition pour bio-matériau de résorption/substitution de tissus organiques de soutien,
5 comprenant :

- 20 à 75% en poids d'une phase minérale constituée par des particules comprenant soit de l'hydroxyapatite (A), éventuellement en mélange avec du phosphate tricalcique β (B), soit du calcium-titane-phosphate $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$ (C), et
10

- 80 à 25% en poids d'une phase liquide comprenant une solution aqueuse d'un polymère biocompatible, hydrosoluble, autoréticulable sous l'effet du pH du milieu.

15 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase minérale comprend un mélange d'hydroxyapatite (A) et de phosphate tricalcique β (B) dans un rapport pondéral A/B de 80/20 à 30/70, notamment d'environ 60/40.

20 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la phase minérale est constituée d'une poudre dont la granulométrie lors de l'élaboration de la composition est comprise entre 80 et 200 μm de diamètre.

25 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit polymère s'autoréticule en formant des liaisons covalentes sous l'effet du pH.

30 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit polymère comporte des groupes latéraux de type silanolate ou précurseurs de silanolate de métal alcalin ou d'ammonium.

35 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que les groupes latéraux représentent

de 1 à 5 % du poids sec total dudit polymère.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit polymère est dérivé d'un polymère choisi parmi la cellulose, un éther de cellulose non ionique, le guar et l'amidon.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit polymère résulte de l'éthérification de cellulose ou d'un dérivé de celle-ci par un composé de formule (1) $XSi(OZ)_3$, où X représente un atome d'halogène ou un groupe hydrocarboné à fonction époxy, et Z est choisi parmi un atome d'hydrogène, un métal alcalin et un groupe alkyle.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration du polymère autoréticulable dans la phase liquide est de 1 à 5% en poids.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est stérile.

11. Procédé de préparation d'une composition selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la préparation d'une phase liquide par dissolution dudit polymère dans un solvant aqueux,
- le mélange de la phase minérale avec la phase liquide, puis
- la stérilisation du mélange ainsi obtenu.

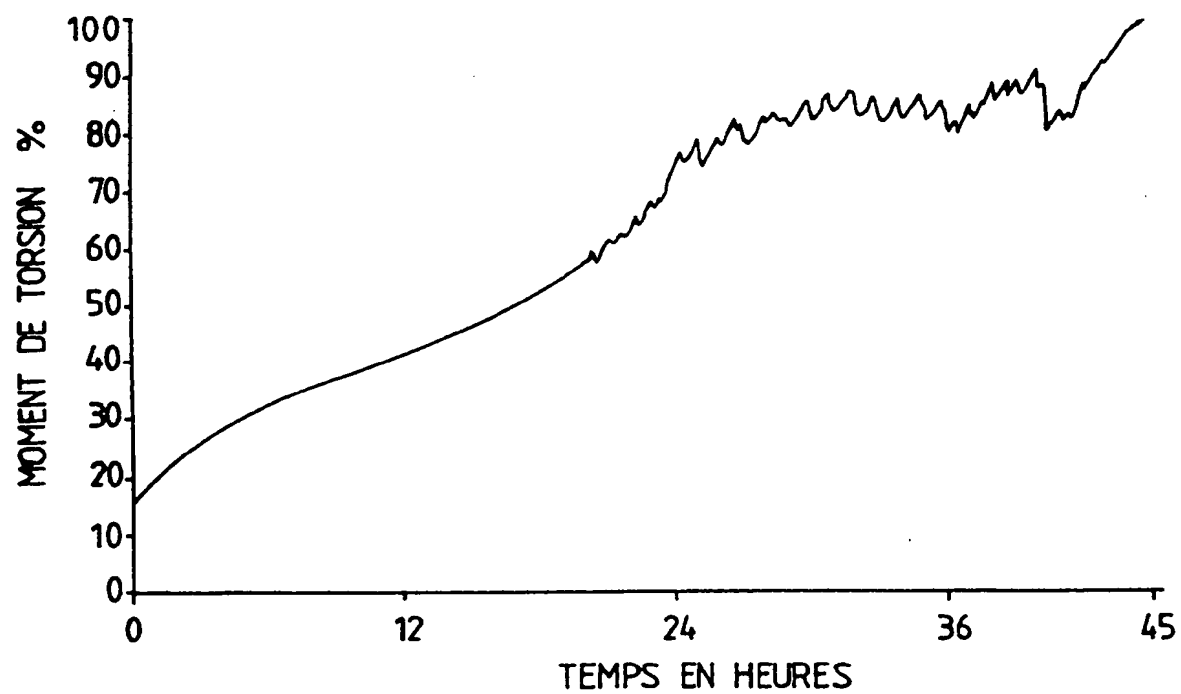
12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'étape de stérilisation est effectuée en autoclave à une température de 121 ou 130°C.

13. Nécessaire pour la préparation d'une composition stérile selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend :

- une phase minérale stérile constituée par des particules comprenant soit de l'hydroxyapatite (A), éventuelle-

ment en mélange avec du phosphate tricalcique β (B), soit
du calcium-titane-phosphate $(\text{Ca}(\text{Ti})_4(\text{PO}_4)_6)$ (C), et
- une phase liquide stérile comprenant une solution
aqueuse d'un polymère biocompatible, hydrosoluble,
5 autoréticulable sous l'effet du pH du milieu,
destinées à être mélangées extemporanément sous atmos-
phère stérile avant implantation de la composition.

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1, FR 96/01196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,86 01113 (BRINKS GERRIT JOHANNES;BRINKS JAN CORNELIS) 27 February 1986 see claims	1,3,7, 10-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 128 (C-0818), 28 March 1991 & JP,A,03 011006 (SANKIN KOGYO KK), 18 January 1991, cited in the application see abstract	1
Y	EP,A,0 511 868 (ONODA CEMENT CO LTD ;SANKIN IND CO (JP)) 4 November 1992 see claims; examples	1-13
	--- -/-- ---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 1996

Date of mailing of the international search report

26 -11- 1996.

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1, FR 96/01196

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB,A,2 248 232 (MITSUBISHI MATERIALS CORP) 1 April 1992 see claims	1-13
P,X	<div style="text-align: center;">---</div> WO,A,95 21634 (CENTRE NAT RECH SCIENT ;DACULSI GUY (FR); WEISS PIERRE (FR); DELEC) 17 August 1995 see claims; example <div style="text-align: center;">-----</div>	1-3,7, 10-13

Form PCT/ISA-210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC i / FR 96/01196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8601113	27-02-86	NL-A- 8402534 EP-A- 0191086	17-03-86 20-08-86
EP-A-0511868	04-11-92	JP-A- 4329961 JP-A- 5023389 DE-D- 69214005 US-A- 5304577	18-11-92 02-02-93 31-10-96 19-04-94
GB-A-2248232	01-04-92	JP-A- 4135562 DE-A- 4132331 FR-A- 2667309 US-A- 5152836	11-05-92 09-04-92 03-04-92 06-10-92
WO-A-9521634	17-08-95	FR-A- 2715853 AU-A- 1711795 CA-A- 2159739 EP-A- 0692986 FI-A- 954787 JP-T- 8508922 NO-A- 953977	11-08-95 29-08-95 17-08-95 24-01-96 06-10-95 24-09-96 08-12-95

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCI, -R 96/01196

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61L27/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,86 01113 (BRINKS GERRIT JOHANNES;BRINKS JAN CORNELIS) 27 Février 1986 voir revendications ---	1,3,7, 10-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 128 (C-0818), 28 Mars 1991 & JP,A,03 011006 (SANKIN KOGYO KK), 18 Janvier 1991, cité dans la demande voir abrégé ---	1
Y	EP,A,0 511 868 (ONODA CEMENT CO LTD ;SANKIN IND CO (JP)) 4 Novembre 1992 voir revendications; exemples ---	1-13
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Novembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26 -11- 1996

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar . Internationale No
PCT, rR 96/01196

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GB,A,2 248 232 (MITSUBISHI MATERIALS CORP) 1 Avril 1992 voir revendications	1-13
P,X	WO,A,95 21634 (CENTRE NAT RECH SCIENT ;DACULSI GUY (FR); WEISS PIERRE (FR); DELEC) 17 Août 1995 voir revendications; exemple -----	1-3,7, 10-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. : Internationale No
PCT/FR 96/01196

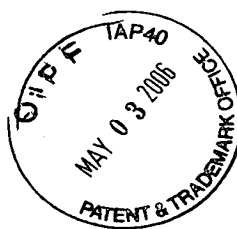
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-8601113	27-02-86	NL-A-	8402534	17-03-86
		EP-A-	0191086	20-08-86

EP-A-0511868	04-11-92	JP-A-	4329961	18-11-92
		JP-A-	5023389	02-02-93
		DE-D-	69214005	31-10-96
		US-A-	5304577	19-04-94

GB-A-2248232	01-04-92	JP-A-	4135562	11-05-92
		DE-A-	4132331	09-04-92
		FR-A-	2667309	03-04-92
		US-A-	5152836	06-10-92

WO-A-9521634	17-08-95	FR-A-	2715853	11-08-95
		AU-A-	1711795	29-08-95
		CA-A-	2159739	17-08-95
		EP-A-	0692986	24-01-96
		FI-A-	954787	06-10-95
		JP-T-	8508922	24-09-96
		NO-A-	953977	08-12-95

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)



THIS PAGE BLANK (USPTO)